

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# Process for the preparation of optically active carbazole derivatives, R- and S-carbazole derivatives, and pharmaceutical compositions containing these compounds.

**Patent number:** EP0127099  
**Publication date:** 1984-12-05  
**Inventor:** LEINERT HERBERT DR-ING  
**Applicant:** BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)  
**Classification:**  
 - **International:** C07D209/88; A61K31/40  
 - **European:** C07D209/88, C07C29/09, C07C143/68T, C07D303/14, C07D303/16, C07D317/20, C07D405/12  
**Application number:** EP19840105747 19840519  
**Priority number(s):** DE19833319027 19830526

## Also published as:



US5071868 (A1)  
 US4985454 (A1)  
 US4824963 (A1)  
 US4697022 (A1)  
 JP59222473 (A)

more >>

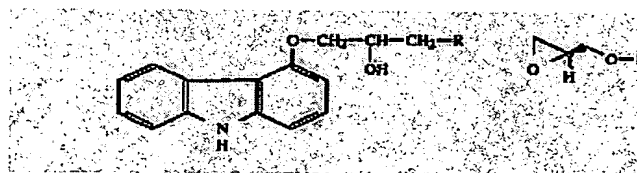
## Cited documents:



EP0004920  
 DE2240599

Abstract not available for EP0127099  
 Abstract of correspondent: **US4697022**

A process for the preparation of S- or R-carbazole derivatives of the general formula: in which R is an unsubstituted or substituted amino radical and pharmacologically acceptable salts, by either reacting R-(-)-epichlorohydrin (for the S-carbazole derivative); or reacting an S-epoxide derivative of the general formula: in which R1 is the residue of a substituted sulphonic acid derivative (for the R-carbazole derivative); with 4-hydroxycarbazole and then with ammonia or a substituted amine of the general formula RH, and recovering the compound or converting it to a pharmacologically acceptable salt. The new R-(+)- and S-(-)-carbazole derivatives provided by the inventive process have unexpected beta blocking and vasodilatory properties and are useful in pharmaceutical compositions. R-(+)-carbazole derivatives are also useful for the treatment of glaucoma.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(18)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 127 099**  
**A1**

(12)

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 84105747.4

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 209/88**  
**A 61 K 31/40**

(22) Anmeldetag: 19.05.84

(30) Priorität: 26.05.83 DE 3319027

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
05.12.84 Patentblatt 84/49

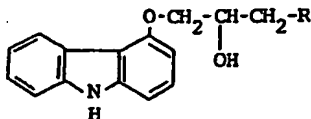
(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: Boehringer Mannheim GmbH  
Sandhoferstrasse 116  
D-6800 Mannheim 31(DE)

(72) Erfinder: Leinert, Herbert, Dr.-Ing.  
Essigkamm 11  
D-6148 Heppenheim(DE)

(64) Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Carbazol-Derivaten, neue R- und S-Carbazol-Derivate, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

(67) Die Erfindung betrifft eine asymmetrische Synthese mit hoher optischer Reinheit von R- und S-Carbazol-Derivaten der Formel I



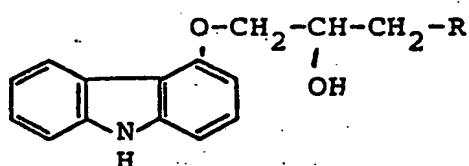
I,

in der R ein unsubstituierter oder substituierter Aminorest bedeutet, deren pharmakologisch verträgliche Salze, ihre Verwendung als Arzneimittel, neue R- und S-Carbazol-Derivate, sowie R-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol und S-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol als Zwischenprodukte zur Herstellung von R- und S-Carbazol-Derivaten der Formel I.

EP 0 127 099 A1

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Carbazol-Derivaten, neue R- und S-Carbazol-Derivate, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten

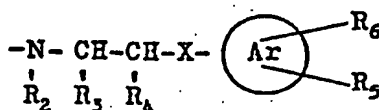
Die Erfindung betrifft eine asymmetrische Synthese mit hoher optischer Reinheit von R- und S-Carbazol-Derivaten der Formel I



I,

in der R ein unsubstituierter oder substituierter Aminorest bedeutet, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze und ihre Verwendung als Arzneimittel.

R bedeutet insbesondere eine Aminogruppe, die durch eine niedere Alkylgruppe mit 1 - 6 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, Isopropyl oder tert. Butyl substituiert ist oder den Rest



in dem

R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe oder eine Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylpropylgruppe,

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,

R<sub>4</sub> Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe,

1 X einen Valenzstrich, eine  $-CH_2-$ -Gruppe, ein Sauerstoff-  
oder Schwefelatom,

5 Ar einen Phenyl-, Naphthyl-, Indanyl-, Tetrahydronaphthyl-  
oder Pyridyl-Rest und

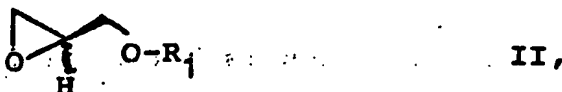
10  $R_5$  und  $R_6$ , welche gleich oder verschieden sein können, je-  
weils Wasserstoff, Halogen, eine niedere Alkyl-  
gruppe, eine Aminocarbonylgruppe, eine Hydroxy-  
gruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine Benzyloxy-  
gruppe, eine niedere Alkylmercaptogruppe, eine  
niedere Alkylsulfinylgruppe, eine niedere Alkyl-  
sulfonylgruppe oder auch gemeinsam eine Methylen-  
dioxygruppe bedeuten.

15 Die niederen Alkylgruppen  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  und die  
niedere Alkoxy-, niedere Alkylthio-, niedere Alkylsulfinyl-  
und niedere Alkylsulfonyl-Gruppen  $R_5$  und  $R_6$  haben vorzugs-  
weise 1 - 6, insbesondere 1 - 4 C-Atome.

20 Verbindungen mit den oben genannten Substituenten R sind in  
der DE-PS 22 40 599 und in der EP-PS 4 920 beschrieben.

25 Nach den in diesen Schriften aufgeführten Verfahren werden in  
allen Fällen Racemate der beschriebenen Verbindungen erhalten.  
Eine Trennung des Racemates in die optisch aktiven Antipoden  
geschieht nach an sich bekannten Methoden über die  
30 Diastereomeren-Spaltung unter Verwendung bekannter optisch  
aktiver Säuren oder Basen. Dieses Verfahren ist sehr auf-  
wendig und liefert in der Regel keine reinen optisch aktiven  
Substanzen. Die Verunreinigungen durch den jeweiligen anderen  
Antipoden sind praktisch nicht zu vermeiden. Es stellte sich  
daher die Aufgabe, einen Syntheseweg für die Herstellung der  
35 Antipoden in reiner Form zu finden.

1 Diese Aufgabe wurde durch die vorliegende Erfindung gelöst.  
Zur Herstellung von R-Carbazol-Derivaten der Formel I wird ein  
S-Epoxid der Formel II



in der R<sub>1</sub> ein substituiertes Sulfonsäure-Derivat  
bedeutet,

10 mit 4-Hydroxy-carbazol in Gegenwart eines organischen  
Lösungsmittels in alkalischem Medium umgesetzt und das  
erhaltene

15 R-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

mit Ammoniak oder einem substituierten Amin der oben an-  
gegebenen Bedeutung RH umgesetzt und anschließend die erhal-  
tene Verbindung gewünschtenfalls in ein pharmakologisch  
20 verträgliches Salz überführt.

Substituierte Sulfonsäuren hinsichtlich R<sub>1</sub> sind vorzugs-  
weise Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und Benzol-  
25 sulfonsäure.

Das entsprechende S-Carbazol-Derivat der Formel I wird  
in ähnlicher Weise erhalten. Hierzu wird zunächst

30 R-(-)Epichlorhydrin mit 4-Hydroxy-carbazol in Gegenwart  
eines organischen Lösungsmittels in alkalischem Medium um-  
gesetzt und das erhaltene

35 S-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

mit Ammoniak oder einem substituierten Amin der oben genannten Bedeutung umgesetzt und anschließend die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

Die Herstellung der Schlüsselsubstanzen der Formel II, vorzugsweise des Mesyl-Derivates, und des R-(-)-Epichlorhydrin sind in der Literaturstelle Baldwin, J.org.Chem. Vol. 43, 1978, Seite 4876 beschrieben. Danach wird D-Mannit mit Aceton in Gegenwart von  $ZnCl_2$  in 1,2,5,6-Di-o-isopropyliden-D-mannit überführt. Hierauf wird durch Spaltung mit Natriummetaperjodat und nachfolgender sofortiger Reduktion der intermediär entstehenden Aldehydfunktion das S (+)-Isopropyliden-glycerin erhalten. Tosylierung dieser Substanz ergibt das R-3-Tosyloxypropandiol-acetonid, das sofort ohne Isolierung in R (-)-3-Tosyloxy-1,2-propandiol überführt wird. Aus diesem wird durch Umsetzung mit Natriummethylat R-Glycidol erhalten, das wegen der Gefahr der Racemisierung sofort mit Methansulfonylchlorid in S (+)-3-Mesyloxy-1,2-epoxypropan überführt wird.

Zur Darstellung des R (-)-Epichlorhydrin wird S (+)-3-Mesyloxy-1,2-epoxypropan mit Salzsäure zu R-1-Chlor-2-hydroxy-3-mesyloxypropan geöffnet, das ohne Reinigung in Ethylenglykol mit Natriummethylenglykolat zu R (-)-Epichlorhydrin umgesetzt wird.

Die beiden aufgeführten Schlüsselsubstanzen werden jeweils mit 4-Hydroxy-carbazol unter Umkehr der Konfiguration zu den bisher nicht bekannten R (-)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol bzw. S (+)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol umgesetzt, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Die beiden neuen Antipoden fallen bei den Verfahren mit einer optischen Reinheit von nahezu 100 % an.

1 Die optisch aktiven Antipoden des 4-(2,3-Epoxy-propoxy-  
carbazols werden unter Beibehaltung der Konfiguration mit  
entsprechenden Aminen zu den optisch aktiven Verbindungen  
der Formel I umgesetzt. Hierzu wird in der Regel in einem  
5 organischen Lösungsmittel wie z.B. Methanol, Ethanol, Iso-  
propanol, das Carbazol-Derivat mit dem Amin längere Zeit  
am Rückfluß erhitzt.

10 Die optisch aktiven Carbazol-Derivate der Formel I sind  
neue Verbindungen. Die pharmakologische Wirksamkeit der  
jeweiligen Antipoden ist im Vergleich zu der des Racemats  
sehr unterschiedlich. Während z.B. beim Carvedilol nur das  
S(-)-[1-Carbazolyl-(4)-oxy]-3-[2-(2-methoxy-phenoxy)]-7-  
15 ethylamino-propanol-(2) (linksdrehende Isomere - Bsp. 8)  
ß-blockierende Eigenschaften aufweist, ist die vasodila-  
tierende Wirkung bei beiden Isomeren dieser Verbindung vor-  
handen (vgl. Versuchsbericht). Aufgrund dieser Tatsache  
werden die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften  
bei der Entwicklung von Arzneimitteln nutzbar gemacht.

20 Durch freiwählbare Mischungsverhältnisse aus R- und  
S-Enantiomeren kann die jeweils günstigste Relation der  
beiden Wirkqualitäten zueinander gezielt eingestellt werden.

25 Beispiel:

Erweist sich bei einem Racemat die ß-Blockade, getragen durch  
S-Enantiomere, im Verhältnis zur Blutdrucksenkung, getragen  
durch die R- und S-Enantiomeren, zu stark, kann man durch  
30 Veränderung des S-Anteils ein ausgewogeneres Wirkungsver-  
hältnis erreichen.

Anwendbar sind demnach Mischungen von R : S von 1 : 99 bis  
99 : 1. Ausgenommen im Sinne der Erfindung ist das Ver-  
35 hältnis 50 : 50 (Racemat).



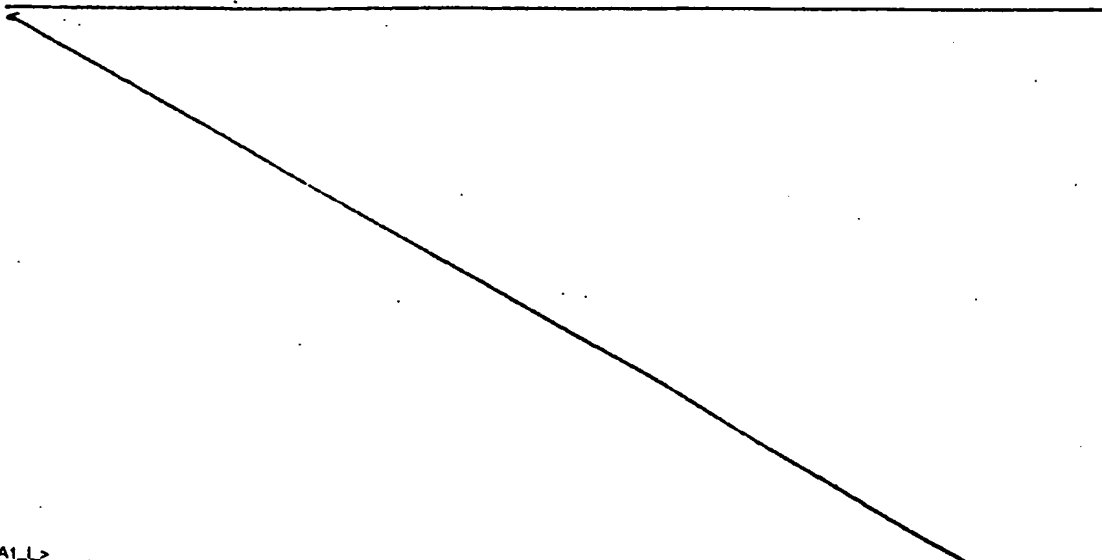
Versuchsprotokoll $\beta$ -Blockade

An wachen Kaninchen wurde die  $\beta$ -blockierende Wirkung anhand der Hemmung der Isoprenalintachycardie (entsprechend der Methode von Bartsch et al /Experiments in animals on the pharmacological effects of metipranolol in comparison with propranolol and pindolol - Drug Res. 27, (II), 12, 2319 - 2322, 1977) bestimmt.

Als Maß für die  $\beta$ -blockierende Wirkstärke wurde die 50 %ige Hemmdosis berechnet.

Vasodilation (gemessen als unmittelbare Blutdrucksenkung nach einmaliger Applikation)

An wachen spontan hypertonen Ratten (SHR) wurden Katheter in die Arteria femoralis und die Vena jugularis implantiert. Über die Vene wurden entsprechende Dosen der Enantiomere (R-Carvedilol bzw. S-Carvedilol in den Dosen 0,03; 0,1; 0,3; 1,0 und 3 mg/kg i.v.) injiziert und über den arteriellen Druckkatheter (als Ausdruck der Vasodilatation) die arterielle Blutdrucksenkung erfaßt. Als Maß für den anti-hypertensiven Effekt wurden die Dosen zur Blutdrucksenkung um 30 mm Hg berechnet.



Wirkung von R- und S-Carvedilol (BM 14.190) auf Herz ( $\beta$ -Blockade) und Gefäße (Blutdruck)

| (Reinheit %)                  | $\beta$ -Blockade |                                     | Vasodilatation |                              |
|-------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------|------------------------------|
|                               | r                 | ED <sub>50</sub> %<br>(mcg/kg i.v.) | r              | ED-30 mm Hg<br>(mcg/kg i.v.) |
| R-Carvedilol<br>( $> 99,4$ %) | 0,96              | 3980                                | 0,97           | 2960                         |
| S-Carvedilol<br>( $> 99,4$ %) | 0,99              | 25                                  | 0,96           | 270                          |
| Relation $\frac{R}{S}$        | -                 | 160                                 | -              | 11                           |

Carvedilol =  $[1\text{-Carbazolyl-(4)-oxy-3-}\sqrt{2}\text{-(2-methoxy-phenoxy)}]_{\text{2}}\text{-ethylamino-propanol-(2), Racemat}$

## Ergebnisse

Die Resultate der Untersuchungen sowohl bezüglich der  $\beta$ -Blockade als auch der Blutdruck- bzw. Gefäßwirkung sind in der vorstehenden Tabelle dargestellt. Danach ergeben sich mit Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) von zwischen 0,96 bis 0,99 sehr gute Dosiswirkungsbeziehungen. Bezüglich der  $\beta$ -Blockade ist zwischen den beiden Enantiomeren ein so großer Unterschied, daß praktisch nur S-Carvedilol als  $\beta$ -Blocker bezeichnet werden kann. Erst in 160fach höherer Dosis ist auch für R-Carvedilol eine  $\beta$ -Blockade nachweisbar, die möglicherweise auf Spuren von S-Carvedilol zurückzuführen ist.

Bezüglich der blutdrucksenkenden Wirkung ist zwischen S- und R-Carvedilol ein vergleichsweise geringer Unterschied feststellbar. Der Differenzfaktor beträgt 11, die absolut erforderliche Dosis um eine Blutdrucksenkung um 30 mm Hg zu erreichen, liegt bei S-Carvedilol mit 270 mcg/kg i.v. im Verhältnis zur  $\beta$ -Blockade ca. 10fach höher.

Eine weitere Besonderheit der unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften von Enantiomeren einer Verbindung der Formel I ist, daß nur die R-Enantiomeren ein ausgeprägte Antiglaukomwirkung aufweisen und daher als optisch reine Substanzen bei der Glaukombehandlung Verwendung finden können.

1 Zur Überführung der Verbindungen der Formel I in ihre phar-  
makologisch unbedenklichen Salze setzt man diese, vorzugs-  
weise in einem organischen Lösungsmittel, mit der äquivalenten  
5 Menge einer anorganischen oder organischen Säure, z.B. Salz-  
säure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure,  
Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Benzoessäure um.

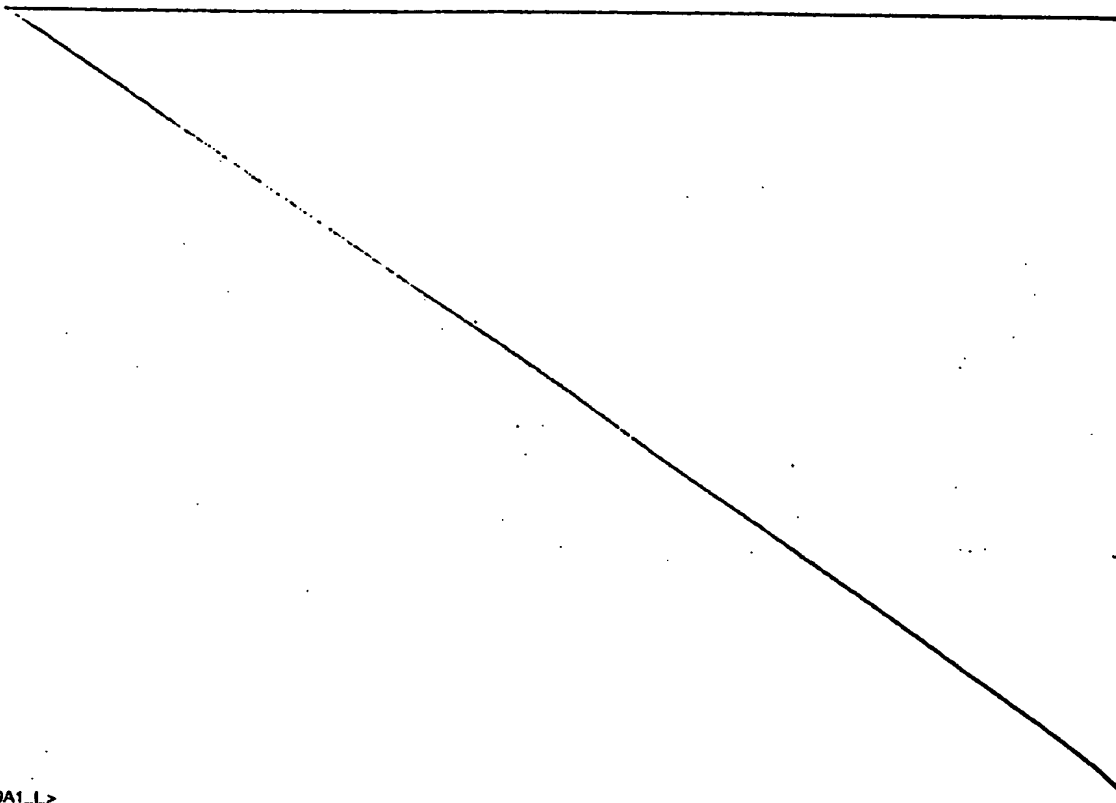
10 Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der  
Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeu-  
tischen Trägerstoffen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen  
gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees  
ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in  
Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

15 Zur Glaukombehandlung werden Verbindungen der Formel I bzw.  
ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze in Form von Augen-  
tropfen verwendet. Bevorzugt sind Salze mit physiologisch  
verträglichen anorganischen oder organischen Säuren, z.B.  
Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure,  
20 Essigsäure, Salicylsäure, Citronensäure, Benzoessäure, Naph-  
thoesäure, o-Acetoxybenzoessäure, Adipinsäure oder  
Maleinsäure.

25 Geeignet sind isotone Lösungen mit einem pH von ca. 7,0.  
Als Medium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches  
übliche Zusätze wie Konservierungsmittel, Lösungsvermittler  
oder Puffer enthalten kann. Als Konservierungsstoffe kommen  
vorzugsweise Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Phenol  
oder Chlorhexidinacetat in Frage. Lösungsvermittler sind  
30 insbesondere Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidon oder  
Glycerin. Als Puffer werden bevorzugt Essigsäure/Natrium-  
acetat, Citronensäure/Natriumcitrat oder Natrium-EDTA ver-  
wendet.

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre  
Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder  
parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt  
vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektions-  
5 lösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungs-  
vermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B.  
Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie  
Ethylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze),  
hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur  
10 Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke,  
Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse  
Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure),  
Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tie-  
rische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Poly-  
15 mere (wie Polyethylenglykole), für orale Applikation ge-  
eignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks-  
und Süßstoffe enthalten.

20 Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher er-  
läutert: .



Beispiel 1S (+)-3-Mesyloxy-1,2-epoxypropan

10.5 g R-Glycidol werden in einer Mischung aus 23.3 ml Triethylamin und 210 ml absol. Toluol geloest. Hierzu tropft man bei 0-5°C unter Ruehren eine Loesung von 11.5 ml Methansulfonylchlorid in 50 ml absol. Toluol und laeßt dann ueber Nacht im Kuehlschrank stehen. Man saugt ab und dampft i. Vak. ein. Der Rueckstand wird in Methylenchlorid geloest, die Loesung mit 1 N HCl, gesaettigter Natriumhydrogenkarbonatloesung und Wasser gewaschen, ueber Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rueckstand wird destilliert.

Ausbeute: 9 g Sdp.: 100°C/0.8 mm

$[\alpha]_D^{20}$ : + 24.2° (c = 2.9; Methanol)

Das eingesetzte R-Glycidol wird wie folgt hergestellt:

a) 1,2,5,6-Di-o-isopropyliden-D-mannit

Zu 2350 ml ueber neutralem Aluminiumoxid getrocknetes Aceton gibt man 200 ml Molekularsieb 3 Å, traegt langsam unter Ruehren 456 g Zinkchlorid ein, wobei sich die Loesung leicht erwaermt und laeßt dann ueber Nacht bei Raumtemperatur stehen. Anschließend traegt man unter Ruehren 285 g D (-)-Mannit ein und ruehrt noch 3 Std. bei Raumtemperatur weiter, wobei der Mannit in Loesung geht. Man saugt ab, waescht mit wenig trockenem Aceton den Filterrueckstand nach und gibt die Loesung sofort unter Ruehren auf eine Mischung aus 570 g Pottasche, 600 ml Wasser und 1700 ml Ether. Man filtriert vom ausgefallenen Zinkkarbonat ab und dampft ein. Der Rueckstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und das noch vorhandene

Wasser abgetrennt. Anschließend wird die Methylenchlorid-loesung ueber Natriumsulfat getrocknet, mit Floridin behandelt und weitgehend eingeengt. Dann gibt man 3 Liter Cyclohexan zu und laeßt kristallisieren. Der Rueckstand wird zur weiteren Reinigung nochmals aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute: 200 g      Schmp. 120-121°C

b) S (+)-Isopropyliden-glycerin

Zu einer Loesung von 199 g Natriummetaperjodat in 1680 ml Wasser gibt man unter Ruehren und Eiskuehlung im Verlauf von 45 min portionsweise 244 g 1,2,5,6-Di-o-isopropyliden-D-mannit. Nach beendeter Zugabe ruehrt man noch 15 min weiter und gibt dann 5 Liter Ethanol zu. Man saugt ab, waescht mit Ethanol nach und versetzt dann das Filtrat unter leichtem Kuehlen im Verlauf von 5 min mit 71 g Natriumborhydrid. Man ruehrt noch 2 Std. bei Raumtemperatur weiter, stellt dann den pH-Wert mit halbkonz. Essigsaeure auf 7.5 ein, laeßt noch 15 min stehen und saugt ab.

Der Filterrueckstand wird verworfen. Das Filtrat wird soweit eingedampft, bis kein Alkohol mehr uebergeht. Die zurueckbleibende waeßrige Loesung wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden ueber Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rueckstand wird ueber eine 40 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Ausbeute: 198.5 g; Sdp.: 45°C/0.7 mm

$[\alpha]_D^{20}$ : + 11.6° (c = 10; Methanol)

$[\alpha]_D^{20}$ : + 15.1° (c = 100)

c) R (-)-3-Tosyloxy-1,2-propandiol

Zu einer eiskalten Loesung von 36 g S (+)-Isopropyliden-glycerin in 150 ml absol. Pyridin gibt man unter Ruehren portionsweise 52 g p-Toluolsulfonylchlorid. Nach beendeter Zugabe laeßt man ueber Nacht im Kuehlschrank stehen, verduennt dann die Loesung mit 150 ml Ether und waescht solange mit 1 N HCl, bis die waeßrige Phase einen sauren pH-Wert anzeigt. (Insgesamt etwa 600 ml 1 N HCl). Anschlie-ßend waescht man noch zweimal mit gesaettigter Natriumhydrogenkarbonatloesung, trocknet ueber Natriumsulfat, behandelt mit Floridin und dampft ein. Man erhaelt 69.1 g eines oeligen Rueckstandes von R-3-Tosyloxy-propandiol-acetonid, der ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird. Das Acetonid wird in einer Mischung aus 50 ml Aceton und 147 ml 1 N HCl 40 min auf 80°C erwaermt, wobei eine klare Loesung entsteht. Die Loesung wird i. Vak. eingedampft und der Rueckstand in Methylenchlorid geloest. Die Methylenchloridloesung wird ueber Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rueckstand wird aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 45 g Schmp: 62°C

$[\alpha]_D^{20}$ : - 9.9° (c = 7.9; Methanol)

$[\alpha]_D^{20}$ : - 6.8 (c = 7.5; Pyridin)

d) R-Glycidol

45 g R (-)-3-Tosyloxy-1,2-propandiol werden in einer Mischung aus 40 ml absol. Methanol und 75 ml absol. Ether geloest. Hierzu tropft man unter Ruehren bei 0-5°C innerhalb von 20 min eine Loesung von 4 g Natrium in 90 ml Methanol. Man ruehrt noch 2 Stdn. unter Kuehlung weiter, saugt ab, waescht mit Ether nach und dampft das Filtrat



i. Vak. bei 20° Badtemperatur ein. Der Rueckstand wird nochmal in Ether aufgenommen, die Loesung mit Floridin behandelt, ueber Celite abgesaugt und eingedampft. Man erhaelt 10.5 g R-Glycidol als oeligen Rueckstand. (Dieser wird sofort weiter umgesetzt, um eine Racemisierung zu vermeiden.)

### Beispiel 2

#### R (-)-Epichlorhydrin

Zu 32.7 g S (+)-3-Mesyloxy-1.2-epoxypropan tropft man unter guter Kuehlung 130 ml konz. Salzsaeure. Nach beendeter Zugabe ruehrt man noch 30 min bei Raumtemperatur weiter und dampft dann bei 30° Badtemperatur ein. Zur Entfernung von Restwassermengen wird mehrmals nach Zugabe von Alkohol eingedampft. Die letzten Reste an Loesungsmittel werden durch Anlegen von Hochvakuum entfernt. Man erhaelt so 40.4 g R-1-Chlor-2-hydroxy-3-mesyloxypropan. Dieses wird in 105 ml trockenem Ethylenglykol geloest. Nach Zugabe einer Loesung von 5.2 g Natrium in 130 ml trockenem Ethylenglykol wird noch 15 min bei Raumtemperatur geruehrt. Das entstandene R (-)-Epichlorhydrin wird sofort aus der Reaktionsloesung durch Anlegen von Hochvakuum (0.1-0.2 mm) bei Raumtemperatur abdestilliert. Zur Kondensation des R (-)-Epichlorhydrins wird der Kuehler mit einer Kuehlsole von -40°C bis -50°C beschickt. Der Auffangkolben wird ebenfalls auf diese Temperatur abgekuehlt.

Man erhaelt so 15.7 g R (-)-Epichlorhydrin. (Ausbeute: 78 %)  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -33.8° (c = 1, Methanol)

Beispiel 3S (+)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

27.5 g 4-Hydroxy-carbazol werden in einer Mischung aus 150 ml 1 N Natronlauge und 70 ml Dimethylsulfoxid geloest. Hierzu gibt man bei Raumtemperatur 13.9 g R (-)-Epichlorhydrin und ruehrt 18 Stdn. bei Raumtemperatur weiter. Dann gibt man 280 ml Wasser zu, ruehrt noch 15 min und saugt ab. Der Filterrueckstand wird mit 0.1 N Natronlauge und Wasser gewaschen und anschließend in Methylenchlorid geloest.

Die Methylenchloridloesung wird ueber Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle und Floridin behandelt und eingedampft. Der Rueckstand wird zur Reinigung zweimal aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 15.2 g Schmp.: 163-164°C

$[\alpha]_D^{20}$ : + 64.4° (c = 1; Pyridin)

Aus den Mutterlaugen wurden weitere 6.7 g Substanz isoliert.

Schmp.: 163-164°C

$[\alpha]_D^{20}$ : + 64.5° (c = 1; Pyridin)

Beispiel 4R (-)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

21.9 g 4-Hydroxy-carbazol werden in einer Mischung aus 120 ml 1 N Natronlauge und 40 ml Dimethylsulfoxid geloest. Hierzu tropft man bei Raumtemperatur eine Loesung von 18.2 g S (+)-3-Mesyloxy-1,2-epoxy-propan in 20 ml Dimethylsulfoxid. Man ruehrt 7 Stdn. bei Raumtemperatur, gibt 225 ml Wasser zu, ruehrt noch 15 min und saugt ab. Der

Filterrückstand wird mit 0.1 N Natronlauge und Wasser gewaschen und anschließend in Methylenchlorid gelöst. Die Methylenchloridphase wird über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle und Floridin behandelt und eingedampft. Der Rückstand wird zur Reinigung zweimal aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 18.5 g Schmp.: 162-163°C

$[\alpha]_D^{20}$ : - 63.4° (c = 1; Pyridin)

#### Beispiel 5

#### S (-)-[1-Carbazolyl-(4)-oxy]-3-isopropylamino-propanol-(2)-hydroacetat

500 mg S (+)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol werden in 4 ml Methanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 2.8 ml Isopropylamin 2 Stdn. auf 65°C erhitzt. Man dampft zu Trockene ein, wobei darauf zu achten ist, daß kein Isopropylamin mehr vorhanden ist, löst den Rückstand heiß in 10 ml Essigester und versetzt die Lösung mit 0.24 ml Eisessig. Beim Abkühlen kristallisiert das S (-)-Carazolol-Hydroacetat aus. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Essigester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 410 mg Schmp.: 158-160°C

$[\alpha]_D^{20}$ : - 20.1° (c = 1; Eisessig)

optische Reinheit nach GC-Befund: 99.5 %

Beispiel 6

R (+)-[1-Carbazolyl-(4)-oxy]-3-isopropylamino-propanol-(2)-hydroacetat

18 g R (-)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol werden in 140 ml Methanol geloest und die Loesung nach Zugabe von 100 ml Isopropylamin 2 Stdn. auf 65°C erhitzt. Man dampft zur Trockene, trocknet noch 1 Std. im Hochvakuum nach zur Entfernung des restlichen Isopropylamins und loest den Rueckstand in 300 ml heißem Essigester. Die Essigesterloesung wird mit Floridin behandelt und nach dem Absaugen noch heiß mit 8.6 ml Eisessig versetzt. Man laßt abkuehlen und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Zur weiteren Reinigung werden die Kristalle aus Essigester unter Zusatz von wenig Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 23 g Schmp.: 158-160°C

$[\alpha]_D^{20}$ : +20.2° (c = 1; Eisessig)

optische Reinheit: 98.6 %

chem. Reinheit: 99.97 %

Beispiel 7

R(+)-[1-Carbazolyl-(4)-oxy]-3-[2-(2-methoxy-phenoxy)]-ethylamino-propanol-(2)

5 g R(-)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol werden zusammen mit 6.9 g o-Methoxy-phenoxy-ethylamin in 35 ml Isopropanol 2 Stdn. am Rueckfluß erhitzt. Man dampft das Loesungsmittel ab und ruehrt den Rueckstand 2 Stdn. mit einer Mischung aus 115 ml Toluol, 35 ml Cyclohexan und 40 ml Essigester. Man saugt ab und kristallisiert den Rueckstand aus 150 ml Essigester um. Ausbeute: 3.7 g Schmp. 121-123°C

$[\alpha]_D^{20}$ : +18.4 (c = 1; Eisessig)

Beispiel 8

S(-)-[1-Carbazolyl-(4)-oxy]-3-[2-(2-methoxy-phenoxy)]7-ethylamino-propanol-(2)

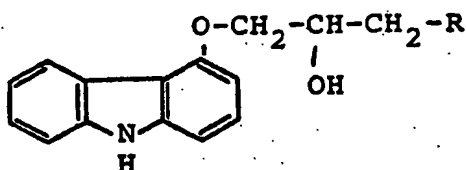
10 g S(+)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol werden zusammen mit 13.97 g o-Methoxy-phenoxy-ethylamin in 70 ml Isopropanol 2 Stdn. am Rueckfluß erhitzt. Man dampft das Loesungsmittel ab und ruehrt den Rueckstand 2 Stdn. mit einer Mischung aus 115 ml Toluol, 35 ml Cyclohexan und 40 ml Essigester. Man saugt ab und kristallisiert den Rueckstand aus 150 ml Essigester um.

Ausbeute: 7.2 g Schmp. 121-123°C

$[\alpha]_D^{20}$ : -18.4 (c = 1; Eisessig)

Patentansprüche

## 1. Verfahren zur Herstellung von R-Carbazol-Derivaten der Formel I

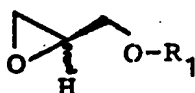


I,

in der R ein unsubstituierter oder substituierter Aminorest bedeutet,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man ein

S-Epoxid-Derivat der Formel II



II,

in der R<sub>1</sub> ein substituiertes Sulfonsäure-Derivat bedeutet,

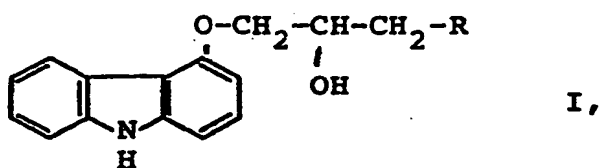
mit 4-Hydroxy-carbazol in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels in alkalischem Medium umgesetzt und das erhaltene

R-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

mit Ammoniak oder einem substituierten Amin der oben angegebenen Bedeutung RH umgesetzt und anschließend die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Isopropylamin-tert. Butylamin- oder o-Methoxyphenoxy-ethylamin-Rest und R<sub>1</sub> Mesyl bedeuten.

3. Verfahren zur Herstellung von S-Carbazol-Derivaten der Formel I



in der R ein unsubstituierter oder substituierter Aminorest bedeutet,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

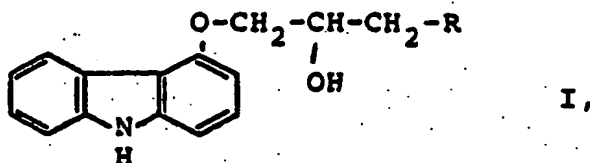
R-(-)Epichlorhydrin mit 4-Hydroxy-carbazol in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels in alkalischem Medium umsetzt und das erhaltene

S-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol

mit Ammoniak oder einem substituierten Amin der oben genannten Bedeutung RH umsetzt und anschließend die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein pharmakologisch verträgliches Salz überführt.

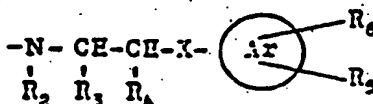
4. Verfahren nach Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, daß R ein Isopropylamin-tert. Butylamin- oder o-Methoxyphenoxy-ethylamin-Rest bedeuten.

## 5. R(+)- und S(-)-Carbazolderivate der allgemeinen Formel I



in der

R eine Aminogruppe, die durch eine niedrigere Alkylgruppe substituiert sein kann oder einen Rest



in dem

R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine niedrigere Alkylgruppe oder eine Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylpropylgruppe,

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder eine niedrigere Alkylgruppe,

R<sub>4</sub> Wasserstoff oder eine niedrigere Alkylgruppe,

X einen Valenzstrich, eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

Ar einen Phenyl-, Naphthyl-, Indanyl-, Tetrahydronaphthyl- oder Pyridyl-Rest und

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, welche gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff, Halogen, eine niedrigere Alkylgruppe, eine Aminocarbonylgruppe, eine Hydroxy-



gruppe, eine niedere Alkoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine niedere Alkylmercaptogruppe, eine niedere Alkylsulfinylgruppe, eine niedere Alkylsulfonylgruppe oder auch gemeinsam eine Methylendioxygruppe bedeuten,

darstellt,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

6. R(+)-und S(-)-[1-Carbazolyl-(4)-oxy]-3-[2-(2-methoxyphenoxy)]-7-ethylamino-propanol-(2) sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.
7. R(-) und S(+)-4-(2,3-Epoxy-propoxy)-carbazol.
8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 5 sowie an sich bekannte pharmakologisch verträgliche Trägerstoffe.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 6 sowie an sich bekannte pharmakologisch verträgliche Trägerstoffe.
10. Arzneimittel enthaltend ein optisch reines Enantiomeres gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß neben üblichen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen ein adäquater Anteil des anderen Enantiomeren vorhanden ist, wobei das Enantiomeren-Verhältnis R : S von 50 : 50 ausgeschlossen ist.
11. Arzneimittel enthaltend ein optisch reines Enantiomeres gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß neben üblichen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen ein adäquater Anteil des anderen Enantiomeren vorhanden ist, wobei das Enantiomeren-Verhältnis R : S von 50 : 50 ausgeschlossen ist.

1 12. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 5 und 6 zur  
Herstellung von Arzneimitteln.

5 13. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 7 zur Her-  
stellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1  
bzw. 3.

10

15

20

25

30

35



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0127099  
Nummer der Anmeldung

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE   |  |   | EP 84105747.4   |
|--|--|---|---|
| Kategorie  | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile          | Betrifft Anspruch                         | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 8)               |
| D, A   | EP - A1 - 0 004 920 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH)<br>* Patentansprüche; Seite 7, Zeilen 31-36 * | 1-4, 8, 9, 12, 13                         | C 07 D 209/88<br>A 61 K 31/40                           |
| D, A   | DE - B2 - 2 240 599 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH)<br>* Patentansprüche *                        | 1-4, 8, 9, 12, 13                         |   |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.   |  |   | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 8)<br>C 07 D 209/00 |
| Recherchenort<br>WIEN  |  | Abschlußdatum der Recherche<br>06-08-1984 | Prüfer<br>HERING  |
| <p><b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b></p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet<br/>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie<br/>A : technologischer Hintergrund<br/>O : nichtschriftliche Offenbarung<br/>P : Zwischenliteratur<br/>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br/>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument<br/>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument<br/>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p> |  |   |   |

EPA Form 1503 (03/82)